

**SINTESIS METIL 2-ASETOKSIBENZOAT DARI MINYAK
GANDAPURA DAN UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI
SENYAWA ANTIINFLAMASI**

NASKAH PUBLIKASI



Oleh:

F. DANI HENDRATA

I 211 08 050

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2014

**SINTESIS METIL 2-ASETOKSIBENZOAT DARI MINYAK
GANDAPURA DAN UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI SENYAWA**

ANTIINFLAMASI


Yang diajukan oleh:

**Nama : F. DANI HENDRATA
NIM : I21108050**

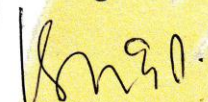
**Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal : 28 Februari 2014**

Disetujui,


Pembimbing Utama


Prof. Dr. Sabirin Matsjeh
NIP. 194811101974121001


Pembimbing Pendamping


Iswahyudi, S.Si., Apt., Sp.FRS.
NIP. 196912151997031011

Penguji I


Mohamad Andrie, M.Sc., Apt
NIP. 198105082008011008

Penguji II


Hj. Sri Wahdaningsih S.Far, M.Sc, Apt
NIP. 198111012008012011

Mengetahui



**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura**

dr. Bambang Sri Nugroho, Sp.PD
NIP. 195112181978111001

**Lulus Tanggal : 28 Februari 2014
No. SK Dekan FK : 740/UN22.9/DT/2014
Tanggal SK : 20 Februari 2014**

SINTESIS METIL 2-ASETOKSIBENZOAT DARI MINYAK GANDAPURA DAN UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI ANTIINFLAMASI

THE SYNTHESIS OF METHYL 2-ACETOXYBENZOATE FROM WINTERGREEN OIL AND THE TEST AS ANTIINFLAMMATORY

F. Dani Hendrata^{*)}, Sabirin Matsjeh^{)} dan Iswahyudi^{*)}**

^{*)} Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

^{**)} Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada

Abstrak

Inflamasi merupakan respon yang umum terjadi pada tubuh sebagai respon pertahanan tubuh. Pencarian obat yang lebih baik dalam segi keefektifan dan ekonomis terus dilakukan. Salah satu cara pencarian obat baru adalah dengan cara sintesis senyawa. Metil-2-asetoksibenzoat merupakan senyawa turunan asam asetil salisilat. Penelitian ini bertujuan untuk sintesis metil-2-asetoksibenzoat dengan bahan baku minyak gandapura dan uji aktivitas senyawa sebagai antiinflamasi. Metil 2-asetoksibenzoat disintesis dengan mereaksikan minyak gandapura (mengandung 100% metil salisilat) dengan anhidrida asetat (1:2). Katalisator yang digunakan adalah natrium hidroksida. Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis menggunakan spektrometer massa dan infra merah. Aktivitas antiinflamasi senyawa ini diuji pada tikus jantan galur *Ratus norvegicus* dengan mengukur volume telapak kaki menggunakan pletismometer. Pemberian bahan uji dilakukan secara oral. Natrium Diklofenak (5,14 mg/kgBB) digunakan sebagai kontrol positif dan CMC 0,5% digunakan sebagai kontrol negatif. Dari hasil penelitian, metil 2-asetoksibenzoat berhasil disintesis dengan rendemen sebesar 80,928%. Senyawa ini yang diberikan dengan dosis 56; 112 dan 168 mg/kgBB dapat menimbulkan efek antiinflamasi. Besarnya dosis berbanding lurus dengan peningkatan efek antiinflamasi. Perlakuan yang diberi dosis 168 mg/kgBB tampak hampir mendekati data uji kontrol positif.

Kata kunci: Metil 2-asetoksibenzoat, Asam asetilsalisilat, Antiinflamasi.

Abstract

Inflammation is a common response of the body as the body's defense mechanism. Research for better drugs in aspect of effectiveness and economical drugs continuously tested. One way to discover new drugs is chemical synthesis. Methyl-2-acetoxybenzoate is acetyl salicylic acid derivatives. This study was conducted to synthesis methyl-2-asetoksibenzoat with gandapura oil as raw material and test compounds as anti-inflammatory activity. Methyl 2-acetoxybenzoate is synthesized by reacting wintergreen oil (containing 100% methyl salicylate) with acetic anhydride (1:2). Sodium hydroxide is used as the catalyst. The synthesized compound was identified by mass spectrometer and infrared spectrometer. The antiinflammatory activity was tested used rats by measuring paw of male *Ratus norvegicus* Rat. The test substance given once orally. Diclofenac (5.14 mg/kg BW) was used as positive control. As the results, the yield of the synthesized compound was 80.928%. This compound, at the dose of 56; 112 and 168 mg/kg BW, may antiinflammatory effect. The magnitude of the dose tends to be directly proportional to the increase in antiinflammatory. The positive control appear more likely to the dose of 64 mg/kg BW.

Keywords: Methyl 2-acetoxybenzoate, Acetylsalicylic acid, Antiinflammatory

Pendahuluan

Sintesis obat merupakan salah satu model pencarian obat baru yang umum dilakukan guna mendapatkan obat yang lebih baik dan juga ekonomis. Sintesis obat dapat melalui berbagai cara reaksi seperti penggabungan molekul, pengubahan gugus fungsi atau penutupan gugus yang bersifat aktif dan tidak diinginkan. Senyawa penuntun obat baru dapat berasal dari hewan, tumbuhan, mikroba atau bahan sintesa (Susilowati, 2006).

Inflamasi merupakan bagian dari respon biologi kompleks dari jaringan vaskular terhadap rangsangan berbahaya seperti patogen, sel rusak atau iritasi. Proses inflamasi adalah respon yang normal. Namun, pada perkembangan selanjutnya inflamasi dapat menjadi masalah tersendiri jika terjadi berlebihan dan dalam jangka waktu yang panjang, dimana memerlukan penanganan khusus dengan obat antiinflamasi. (Nagle, 2005). Penanganan inflamasi dapat menggunakan terapi golongan Obat Antiinflamasi Steroid (AIS) dan Obat Antiinflamasi Non Steroid (AINS). Obat Antiinflamasi Non Steroid (AINS) merupakan salah satu golongan obat yang paling sering diresepkan, meskipun penggunaannya dibatasi karena memiliki efek samping yang merugikan pada saluran pencernaan dan ginjal. Obat Antiinflamasi Non Steroid yang cukup umum digunakan yaitu aspirin. Asam asetilsalisilat (Aspirin) merupakan salah satu senyawa dari keluarga salisilat yang memiliki aktivitas antiinflamasi, analgesik dan antipiretik (Wilmana dan Gan, 2007).

Penelitian untuk mencari turunan aspirin yang lebih aman dan efektif dalam pemanfaatannya sebagai antiinflamasi perlu dilakukan guna mendapatkan obat yang lebih aman. Pengubahan gugus fungsi asam karboksilat ataupun alkohol menjadi suatu ester merupakan salah satu cara untuk meningkatkan bioavailabilitas suatu senyawa obat. Dengan cara ini, sifat kepolaran suatu senyawa dapat dikurangi sehingga kelarutan obat pada suasana berair di dalam tubuh berkurang, sehingga terjadi peningkatan daya absorpsinya di dalam saluran cerna, dan durasi aksi obat tersebut juga dapat meningkat (Delgado dan Remers, 1998). Selain itu menurut penelitian Lesur (1999), sifat keasaman senyawa asam asetilsalisilat dapat

dikurangi dengan mengesterifikasi gugus karboksilat senyawa tersebut. Penelitian tentang turunan ester asetilsalisilat yang berikatan dengan senyawa nitro dengan efek samping gangguan gastro intestinal yang lebih minim ini kemudian dipatenkan.

Senyawa metil-2-asetoksibenzoat sudah pernah disintesis dan telah dilakukan beberapa penelitian mengenai aktivitas farmakologinya. Diantaranya yaitu Boghosian (1981) menemukan bahwa turunan senyawa ester dari asam asetilsalisilat yang tersubstitusi alkil seperti metil, etil, allil, atau benzil dapat mengobati peradangan topikal khususnya jerawat apabila digunakan secara topikal. Mc Mahon dkk (1998), melakukan sintesis uji pada empat macam prodrug asetilsalisilat yaitu asetilsalisilat anhydride, isosorbide ester, pheng ester and nitrophenyl ester dari asam asetilsalisilat, hasilnya prodrug yang lebih stabil dari hidrolisis adalah produk ester dari asetilsalisilat.

Berbagai penelitian yang telah disebutkan tersebut mendorong peneliti untuk mengetahui aktifitas antiinflamasi dari metil-2-asetoksi benzoat. Penelitian ini menggunakan minyak gandapura sebagai prekursor pembentuk senyawa metil-2-etoksi benzoat. Penggunaan bahan alam menjadi ciri dalam penelitian ini yang bermaksud untuk memanfaatkan kekayaan alam dalam bidang kefarmasian, dengan pemanfaatan yang lebih banyak bahan alam akan meningkatkan nilai ekonomi dari bahan alam lokal.

Metodologi

Bahan

Minyak gandapura (dengan kandungan metil salisilat 100%) yang teregistrasi BPOM, anhidrida asetat p.a ($(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$), natrium hidroksida p.a (NaOH), diklorometana (CH_2Cl_2), natrium karbonat 5%, natrium diklofenak,, karboksimetilselulosa (CMC) 0,5% dan aquadest.

Alat

Seperangkat alat gelas standar, perangkat refluk, alat GCMS, alat spektroskopi infra merah dan alat penunjang lainnya.

Hewan Uji

Hewan Uji yang digunakan adalah tikus jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus*) yang berbobot 100-150 gram dengan umur 2-3 bulan.

Sintesis Metil-2-Asetoksibenzoat

Minyak gandapura diambil sebanyak 7,6gram (0,05 mol), anhidrida asetat sebanyak 10,2gram (0,1 mol) dan natrium hidroksida sebanyak 0,4 gram direfluks selama 3 jam pada suhu 65°C. Hasil refluks dimasukkan kedalam corong pisah kemudian ditambahkan diklorometana (Mukhrizal, 2013). Kemudian diekstraksi dengan aquadest. Fase organik diuapkan pada suhu 45°C selama 30 menit kemudian didinginkan (terbentuk padatan) dan dilakukan rekristalisasi dengan cara padatan yang didapat dipanaskan hingga mencair, tambahkan larutan NaHCO₃ 5%. Diamkan hingga terbentuk padatan kembali, lalu saring. Kemudian dicuci dengan aquadest. (Candra, 2014)

Pengujian Efek Antiinflamasi

Pada pengujian, tikus dibagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing kelompoknya terdiri atas 5 ekor tikus (Chatterjee, M. 2005). Pengujian dilakukan dengan memberikan bahan uji dan diukur telapak kaki tikus setiap selang 1 jam selama 3 jam pengamatan pada dosis 56, 112 dan 158 mg/kg bobot badan. Parameter yang digunakan, yaitu volume telapak kaki dan persen inhibisi. (Aruimozhi, 2004). Hasil uji diolah secara statistik menggunakan program komputer SPSS 16.0 for windows.

Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini, senyawa metil 2-asetoksibenzoat disintesis dari bahan baku minyak gandapura. Minyak gandapura yang digunakan adalah minyak gandapura yang hanya mengandung metil salisilat. Adapun persamaan reaksi yang dilakukan pada penelitian ini dapat dilihat pada gambar 1.

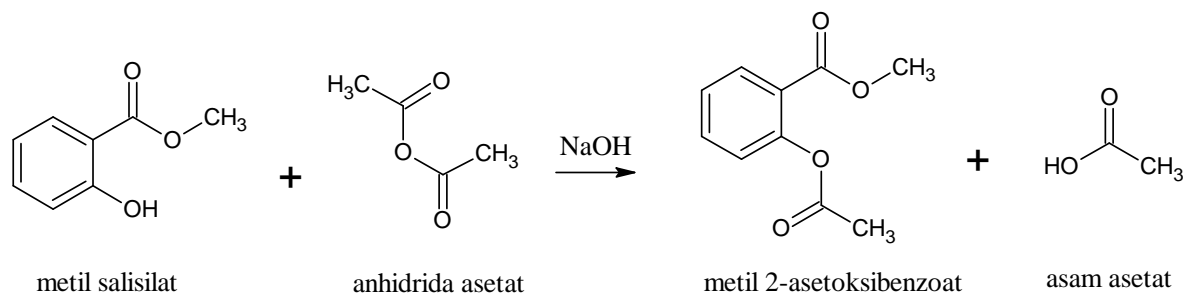
Pada gambar 1 dapat dilihat bahwa senyawa metil salisilat bereaksi dengan anhidrida asetat pada perbandingan 1:1. Namun

dalam penelitian ini, perbandingan metil salisilat dengan anhidrida asetat yang digunakan untuk menghasilkan senyawa metil 2-asetoksibenzoat adalah 1:2. Pada saat uji pendahuluan telah digunakan perbandingan 1:1 dan hasil rendemen yang diperoleh kurang baik serta masih menyisakan metil salisilat dalam jumlah yang cukup banyak. Katalis yang digunakan adalah natrium hidroksida (NaOH). NaOH merupakan katalis basa yang cukup kuat dan umum digunakan dalam reaksi asetilasi. Jumlah yang digunakan adalah sebanyak 0,4 gram (0,01 mol). Jumlah ini digunakan untuk mereaksikan metil salisilat sebanyak 6,7 gram (0,05 mol) dengan anhidrida asetat sebanyak 10,2 gram (0,1 mol). Banyaknya natrium hidroksida yang digunakan adalah berdasarkan orientasi yang dilakukan di laboratorium, dimana pada jumlah tersebut memberikan hasil reaksi yang maksimal.

Refluks dilakukan selama 3 jam dengan suhu 65°C. Waktu dan suhu proses refluks ini juga berdasarkan hasil orientasi yang dilakukan di laboratorium, dimana pada waktu 3 jam dan suhu 65°C ini metil salisilat sudah bereaksi sempurna dengan anhidrida asetat. Metil 2-asetoksibenzoat membeku pada saat didinginkan dengan penangas es.

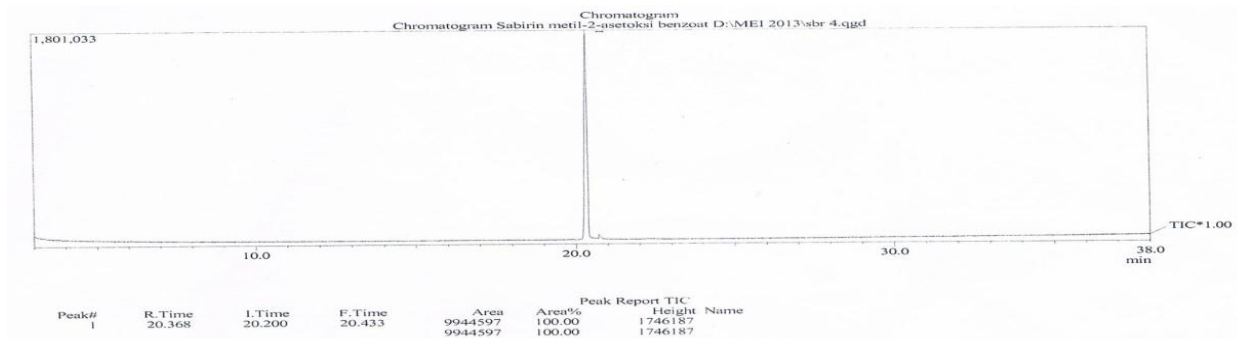
Hasil sintesis yang telah diperoleh dihitung rendemennya (persentase beratnya). Berdasarkan hasil perhitungan tersebut, rendemen hasil sintesis senyawa metil 2-asetoksibenzoat adalah sebesar 80,928 %.

Senyawa metil 2-asetoksibenzoat yang telah diperoleh dari hasil sintesis diidentifikasi dengan menggunakan alat GCMS (*Gas Chromatography and Mass Spectroscopy* / Kromatografi Gas dan Spektroskopi Massa) untuk mengetahui macam zat yang mungkin masih terdapat dalam hasil yang diperoleh dan beserta massa molekul zat tersebut (Solomons, T.



Gambar 1. Reaksi Sintesis Metil 2-asetoksibenzoat

W. G., dan Fryhle, C. B, 2008). Berikut gambar 2 adalah gambar hasil kromatografi gas yang telah dilakukan. Hasil Kromatografi gas menunjukkan hanya terdapat satu puncak serapan dengan persen area 100 %. Hal ini menunjukkan senyawa merupakan senyawa tunggal dan murni.



Gambar 2. Hasil Analisis Kromatografi Gas

Analisis kemudian dilanjutkan dengan spektroskopi massa. Tujuan analisis ini adalah untuk mengetahui massa molekul senyawa hasil sintesis. Fraksi dari hasil analisis spektroskopi massa juga dapat digunakan untuk mengetahui ciri bentuk dari senyawa yang dianalisis. Hasil analisis spektroskopi massa yang telah dilakukan diperlihatkan pada gambar 3.

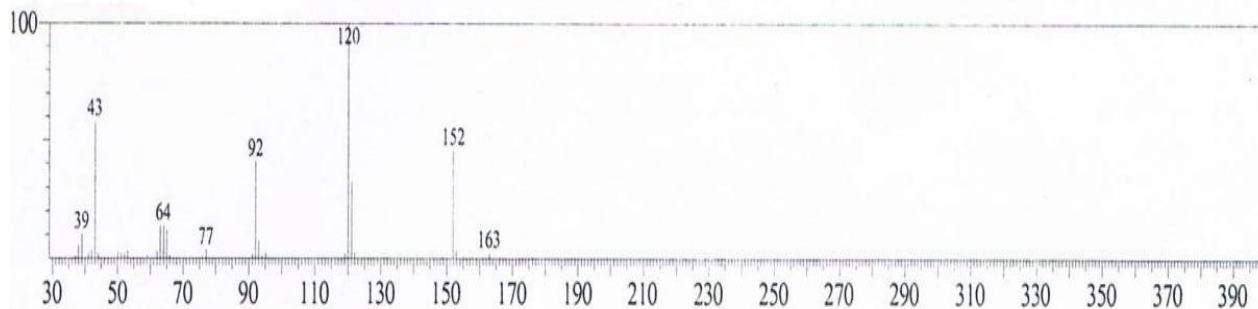
Pada gambar 3 menunjukkan puncak massa ion molekul (M^{++}) adalah 163. Secara

metil 2-asetoksibenzoat yang terbentuk telah terfragmentasi. Walaupun puncak ion molekul M^{+} pada $m/z = 194$ tidak muncul, namun berdasarkan analisis spektrum massa beserta fragmentasi-fragmentasinya, maka dapat diketahui bahwa senyawa hasil sintesis adalah metil 2-asetoksibenzoat dengan memiliki berat

molekul 194

Hasil ini juga tidak jauh berbeda dengan hasil analisis yang diperoleh. Jadi, berdasarkan tinjauan teoritis, senyawa hasil sintesis yang diperoleh adalah benar metil-2-asetoksibenzoat.

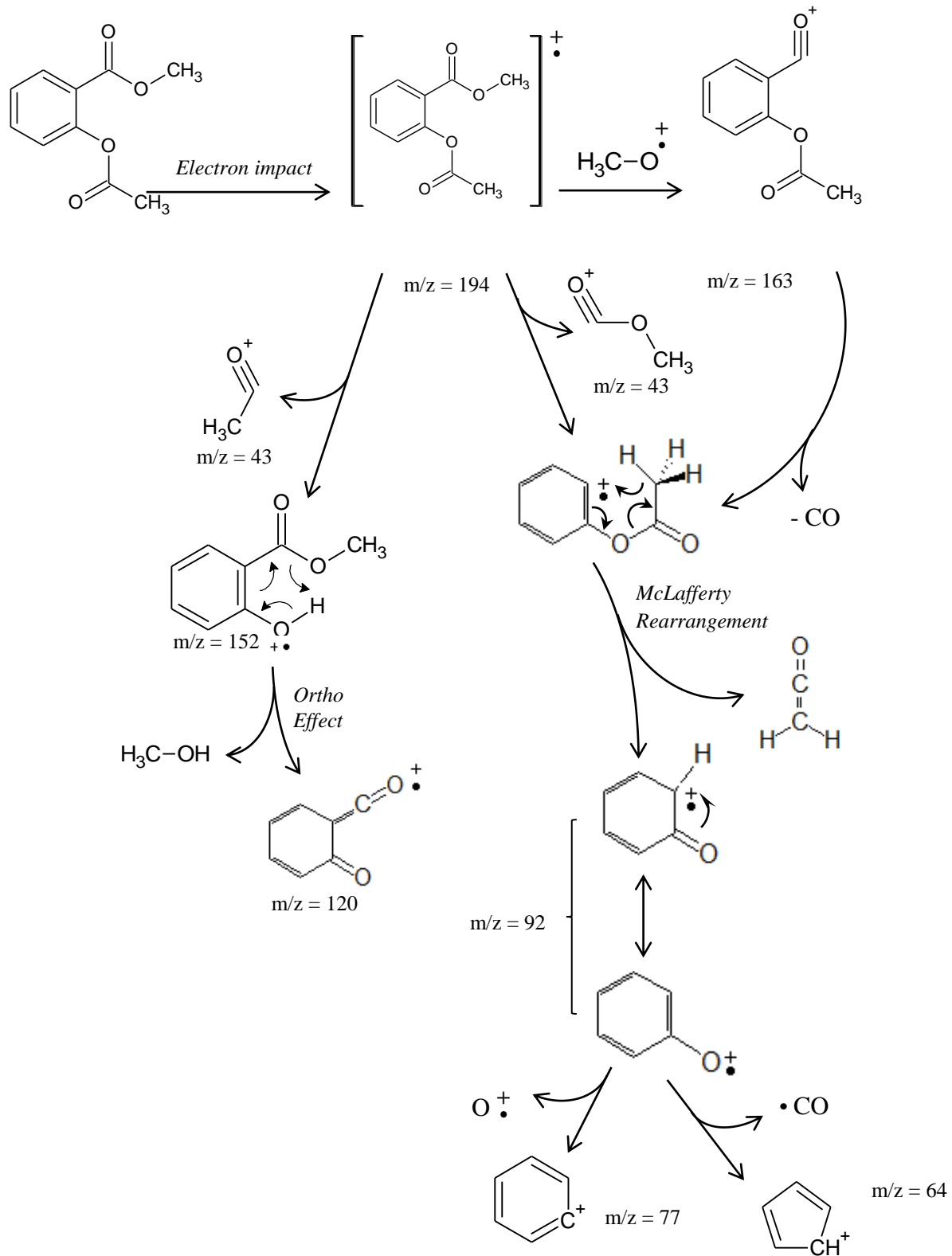
Hasil analisis pada spektrometer massa pada gambar 3 juga menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki fragmen dengan $m/z = 163; 152; 120; 92; 64$ dan 43 . Secara teoritis, proses fragmentasi senyawa metil 2-



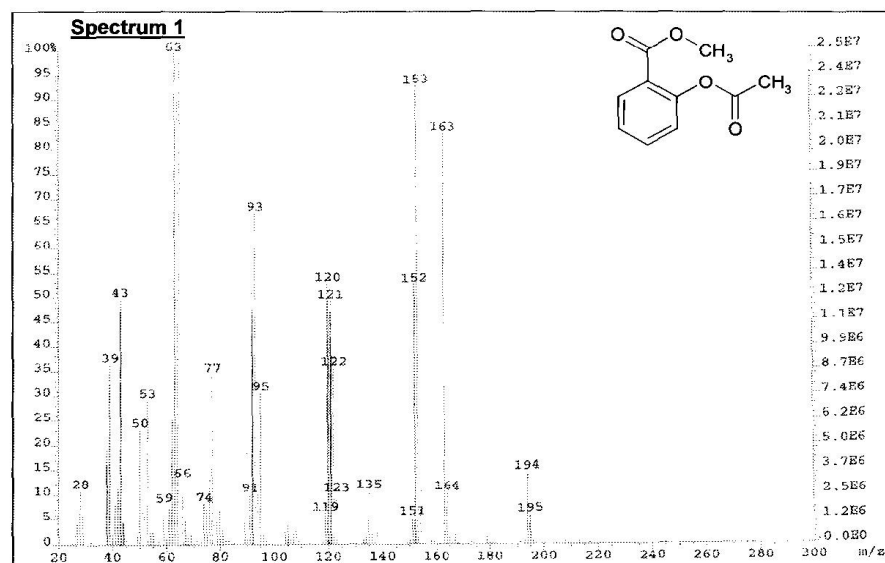
Gambar 3. Hasil Analisis Spektrofotometri Massa

teoritis, baik menurut perhitungan jumlah massa molekul relatif maupun penelitian sebelumnya (Gerber, 2003), massa per muatan (m/z) molekul metil 2-asetoksibenzoat adalah 194. Puncak massa ion molekul hasil analisis spektrofotometri massa berbeda dengan massa molekul metil-2-asetoksibenzoat. Hal seperti ini bisa saja terjadi karena pada saat proses ionisasi dengan *electron impact*, seluruh ion molekul

asetoksibenzoat dapat dilihat pada gambar 4. Menurut proses fragmentasi tersebut, hasil fragmen yang diperoleh memiliki kesamaan fragmen dengan hasil analisis pada spektrometer massa. Dari sisi lain, bila dibandingkan dengan hasil penelitian sebelumnya (Gerber, 2003), fragmen dengan $m/z = 194; 163; 153; 120; 93;$



Gambar 4. Fragmentasi Senyawa Metil 2-asetoksibenzoat

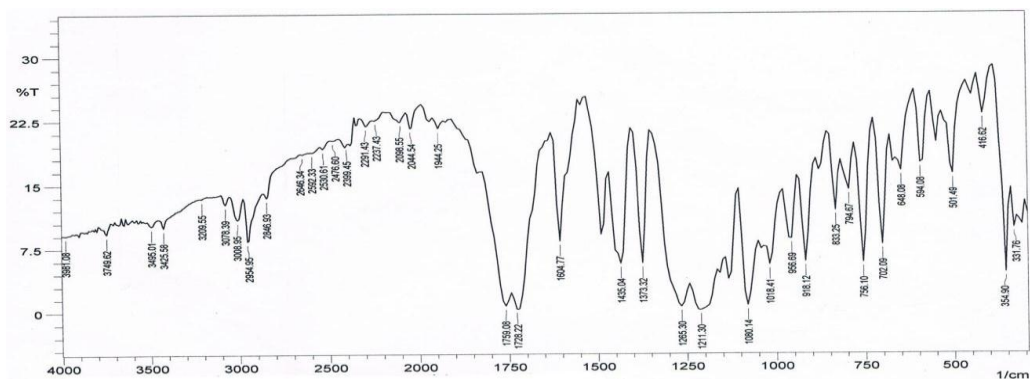


Gambar 5. Spektrum GC-MS Metil 2-asetoksibenzoat (Gerber, 2003)

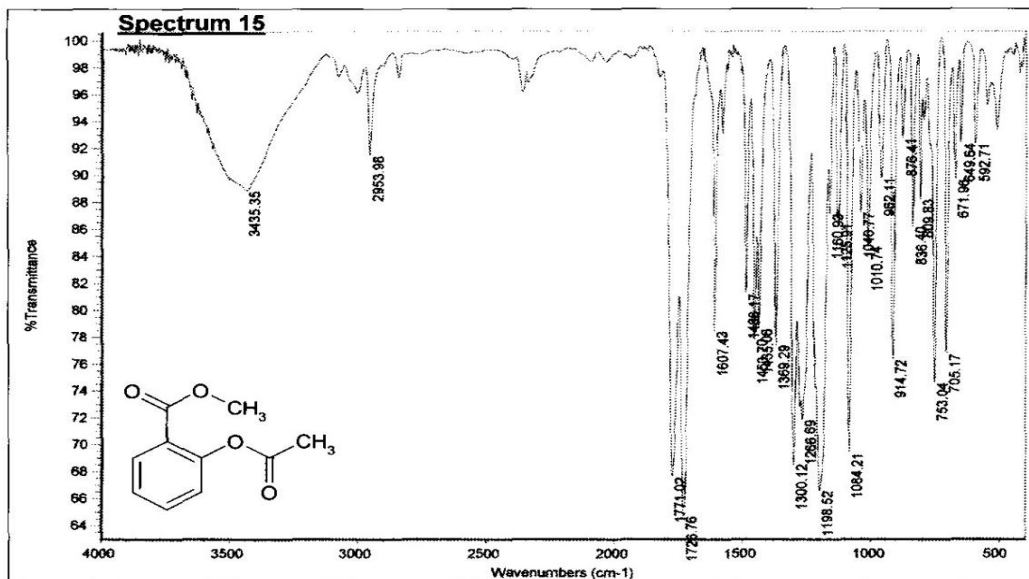
Dari sisi lain, bila dibandingkan dengan hasil penelitian sebelumnya (Gerber, 2003), fragmen senyawa ini memiliki $m/z = 194$; 163 ; 153 ; 120 ; 93 ; 63 dan 43 (gambar 5). Hasil ini juga tidak jauh berbeda dengan hasil analisis yang diperoleh. Jadi, berdasarkan tinjauan teoritis, senyawa hasil sintesis yang diperoleh pada penelitian ini adalah benar metil 2-asetoksibenzoat.

Identifikasi senyawa hasil isolasi kemudian dilanjutkan dengan analisis spektrofotometri infra merah untuk lebih memastikan bahwa senyawa yang diperoleh adalah metil 2-asetoksibenzoat. Pada penelitian ini, terdapat dua kriteria yang akan diamati. Kriteria pertama yang dilihat pada identifikasi ini adalah masih ada atau tidaknya puncak serapan pada panjang gelombang 3590 cm^{-1} sampai 3650 cm^{-1} yang mengindikasikan

keberadaan gugus hidroksil ($-\text{OH}$) pada senyawa fenol (Solomon, 2008). Kriteria kedua adalah ada atau tidaknya dua serapan khas senyawa ester yaitu pada panjang gelombang 1630 cm^{-1} sampai 1780 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) dan 1080 cm^{-1} sampai 1300 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$) (Solomon, 2008). Senyawa metil 2-asetoksibenzoat dinyatakan terbentuk apabila sudah tidak terdapat puncak serapan pada panjang gelombang 3590 cm^{-1} sampai 3650 cm^{-1} dan terdapat masing-masing dua puncak serapan pada panjang gelombang 1630 cm^{-1} sampai 1780 cm^{-1} dan 1080 cm^{-1} sampai 1300 cm^{-1} . Berikut ini adalah gambar hasil identifikasi spektroskopi infra merah senyawa metil 2-asetoksibenzoat yang telah diperoleh pada penelitian ini (gambar 6) dan hasil identifikasi yang telah dilakukan oleh Gerber pada tahun 2003 (gambar 7).



Gambar 6. Hasil Analisis Spektroskopi Infra Merah Senyawa Hasil Sintesis



Gambar 7. Hasil Analisis Spektroskopi Infra Merah yang diperoleh dari Hasil Penelitian Gerber pada tahun 2003

Dari gambar 6 dan 7, dapat dilihat bahwa keduanya menunjukkan adanya puncak serapan pada rentang $1728,22\text{ cm}^{-1}$ sampai $1759,08\text{ cm}^{-1}$ dan $1265,30\text{ cm}^{-1}$ sampai $1211,30\text{ cm}^{-1}$, serta tidak terdapat puncak serapan pada 3590 cm^{-1} sampai 3650 cm^{-1} . Bila keduanya dibandingkan, senyawa metil 2-asetoksibenzoat yang disintesis pada penelitian ini sudah terbentuk dan memiliki kesamaan puncak serapan.

Terbentuknya senyawa ini didukung dengan terpenuhinya kriteria pertama yaitu tidak terdapat puncak serapan pada panjang gelombang 3590 cm^{-1} sampai 3650 cm^{-1} yang mengindikasikan adanya serapan gugus hidroksil dan kriteria kedua yaitu terdapatnya dua serapan pada $1728,22\text{ cm}^{-1}$ dan $1759,08\text{ cm}^{-1}$ yang merupakan rentangan gugus karbonil, serta serapan pada panjang gelombang $1265,30\text{ cm}^{-1}$ dan $1211,30\text{ cm}^{-1}$ yang merupakan rentangan gugus C–O pada senyawa ester. Sebagai tambahan, terdapat juga serapan pada panjang gelombang $2954,95\text{ cm}^{-1}$ yang merupakan rentangan metil (C–H) (Stuart, 2004). Dengan demikian, senyawa hasil sintesis yang diperoleh pada penelitian ini adalah metil 2-asetoksibenzoat.

Pengujian daya antiinflamasi merupakan metode pengujian yang digunakan untuk mengetahui efek suatu bahan uji terhadap kemampuan penghambatan edema. Pengujian

efek antiinflamasi pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode induksi karagenan. Metode ini dipilih karena merupakan metode yang umum digunakan, murah dan sederhana. Penginduksi edema yang dipilih adalah karagenan karena karagenan menimbulkan efek inflamasi akut dan pembentukan udema oleh karagenan tidak menimbulkan kerusakan jaringan yang permanen. Pada penelitian ini menggunakan karagenan 1% sebanyak 0.1 mL untuk tikus dengan bobot rata-rata 125 gram. Konsentrasi karagenan yang digunakan disesuaikan dengan bobot tikus yang relatif kecil.

Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Ratus Norvegicus dengan berat rata-rata 125 gram dan berusia ± 3 bulan. Kemudian sebanyak 25 ekor tikus dibagi ke dalam 5 kelompok hewan uji yaitu kelompok kontrol negatif yang diberikan suspensi CMC 0.5% sebanyak 4 mL/KgBB secara oral. Kelompok kontrol positif diberikan pembanding natrium diklofenak 5.14 mg/KgBB. Dosis untuk kelompok uji senyawa metil-2-asetoksibenzoat divariasikan sebanyak 3 kelompok dengan dosis masing-masing 56 mg/KgBB, 112 mg/KgBB, dan 168 mg/KgBB. Pemberian obat dilakukan secara oral karena dalam senyawa uji yaitu metil-2-asetoksibenzoat merupakan senyawa turunan asetosal. Asetosal merupakan senyawa obat yang pemberiannya juga dengan cara oral.

Tabel 1. Data volume telapak kaki tikus rata-rata \pm Standar Deviasi (n=5) dalam satuan μ L sebelum injeksi, jam ke-1, 2 dan 3.

Kel	Dosis	Sebelum Injeksi	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3
K -	CMC 5% 4 mL/KgBB	52 \pm 2.739	70 \pm 5.00	77 \pm 5.701	72 \pm 7.583
K +	NaDiklofenak 5.14 mg/KgBB	51 \pm 4.183	56 \pm 4.183	63 \pm 5.701	59 \pm 5.477
Dosis I	Metil 2 asetoksibenzoat 56 mg/kgBB	51 \pm 2.236	60 \pm 6.124	70 \pm 6.124	65 \pm 6.124
Dosis II	Metil 2 asetoksibenzoat 112 mg/KgBB	53 \pm 2.738	60 \pm 5.000	70 \pm 3.535	64 \pm 4.183
Dosis III	Metil 2 asetoksibenzoat 168 mg/KgBB	52 \pm 2.739	59 \pm 4.183	65 \pm 3.535	61 \pm 4.183

Kontrol positif yang digunakan adalah natrium diklofenak yang merupakan obat yang umum digunakan sebagai antiinflamasi dalam berbagai penelitian. Obat ini memiliki daya antiinflamasi yang paling kuat dengan efek samping paling kecil.

Pemilihan dosis metil 2-asetoksibenzoat yang digunakan sebagai bahan uji pada penelitian ini adalah berdasarkan hasil skrining (uji pendahuluan) yang dilakukan di laboratorium. Dosis pendahuluan ditentukan dengan menyesuaikan jumlah mol dosis asam asetilsalisilat yang umum digunakan sebagai antiinflamasi. Sebagai dosis awal pada uji pendahuluan, digunakan dosis sebesar 112 mg/kg BB. Dosis ini ekivalen mol dengan dosis asam asetilsalisilat (103 mg/kg BB). Untuk memudahkan penelitian selanjutnya dalam penentuan dosis efektif bahan uji, dosis dibagi ke dalam beberapa variasi yaitu dosis 56 mg/kg BB (separuh dari dosis pendahuluan) sebagai sampel perlakuan 1, dosis 112 mg/kg BB (dosis pendahuluan yang telah ditentukan sebelumnya) sebagai sampel perlakuan 2 dan dosis 168 mg/kg BB (dua kali dari dosis pendahuluan) sebagai sampel perlakuan 3.

Tabel 1 adalah data volume telapak kaki tikus rata-rata pada tiap kelompok uji yaitu kontrol negatif, kontrol positif, pemberian metil-2-asetoksibenzoat dosis I, dosis II dan dosis III.

Hasil analisis komparabilitas dengan one way ANOVA spss menunjukkan perbedaan yang bermakna dari jam ke-1 hingga jam ke-3

setelah penyuntikan karagenan. Hal ini menunjukkan dengan pemberian perlakuan yang berbeda memberikan pengaruh pada volume telapak kaki tikus sehingga antar kelompok berbeda antara yang satu dengan yang lain.

Uji Post Hoc dengan prosedur LCD pada jam ke-1 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif terhadap kontrol positif, dosis I, dosis II dan dosis III. Perbedaan paling signifikan terjadi antara kontrol negatif dan kontrol positif, hal ini menunjukkan efek antiinflamasi natrium diklofenak lebih kuat dibandingkan dengan kelompok metil-2-asetoksibenzoat. Kelompok kontrol positif tidak memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok Dosis I, Dosis II dan Dosis III pada jam ke-1 ini. Hasil analisis ini menunjukkan terdapat juga aktivitas antiinflamasi kelompok metil-2-asetoksibenzoat tiap dosis. Selanjutnya pada jam ke-2, kontrol positif tetap memiliki perbedaan yang paling bermakna dibandingkan dengan kelompok-kelompok metil-2-asetoksibenzoat terhadap kontrol negatif. Tetapi, terdapat penurunan aktivitas antiinflamasi pada kelompok dosis I dan dosis II, ada perbedaan yang bermakna antara kontrol positif yang masih memiliki efek antiinflamasi paling kuat dengan kelompok dosis I dan kelompok dosis II. Pada kelompok dosis III tidak terdapat perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol positif. Hal tersebut menunjukkan hampir adanya kesamaan antara efek antiinflamasi Dosis III dan Kontrol Positif.

Tabel 2. Peningkatan rata-rata volume telapak kaki tikus terhadap volume telapak kaki sebelum injeksi karagenan (dalam satuan μL)

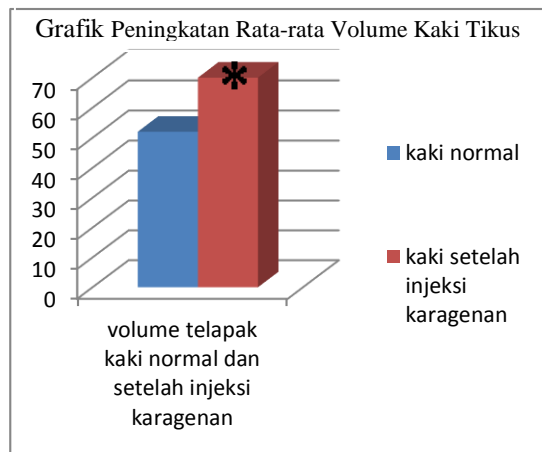
Kel	Jam ke-1	Sig.	Jam ke-2	Sig.	Jam ke-3	Sig.
K (-)	18 \pm 2.739	.000	25 \pm 3.536	.000	20 \pm 5	.000
I	9 \pm 4.183	.009	19 \pm 4.183	.001	14 \pm 4.183	.002
II	7 \pm 2.739	.005	17 \pm 2.739	.000	11 \pm 2.236	.000
III	7 \pm 2.739	.005	13 \pm 2.739	.000	9 \pm 2.236	.001
K (+)	5 \pm 0	.095	12 \pm 4.472	.004	8 \pm 4.472	.016

Pengamatan terakhir yaitu pada jam ke-3, kontrol negatif masih memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol positif, kelompok dosis II dan kelompok dosis III tetapi tidak memiliki perbedaan bermakna dengan dosis I. Hasil analisis ini menunjukkan efek antiinflamasi yang melemah pada dosis I sehingga sama dengan kontrol negatif. Nilai signifikansi yang tertinggi terhadap kontrol negatif masih pada kontrol positif. Kontrol positif menunjukkan kondisi yang paling berbeda signifikan dari jam ke-1 hingga jam ke-3, menunjukkan efek antiinflamasi yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok perlakuan metil-2-asetoksibenzoat, diikuti kelompok dosis III, kelompok dosis II dan kelompok dosis I. Hal ini menunjukkan semakin tinggi dosis metil-2-asetoksibenzoat yang diberikan semakin tinggi pula efek antiinflamasi yang ditimbulkan.

Tabel 2 merupakan data peningkatan rata-rata volume telapak kaki tikus terhadap volume telapak kaki sebelum injeksi karagenan dan dilakukan uji paired sample t-test. Uji paired sample t-test dilakukan untuk mengetahui perubahan peningkatan yang signifikan ditandai dengan nilai signifikansi yang kurang dari 0.05 (sig.<0.05). Uji ini juga dapat mengetahui keberhasilan pembentukan edema karena dapat diamati perubahan peningkatan volume telapak

kaki tikus sebelum dan sesudah injeksi karagenan.

Dari hasil analisis uji t-paired menunjukkan kontrol positif belum menunjukkan perubahan yang signifikan pada jam ke-1, hal ini dapat disebabkan karena natrium diklofenak telah bekerja dengan efektif pada 1 jam setelah injeksi karagenan sehingga proses pembengkakan menjadi terhambat. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif, Dosis I, Dosis II dan Dosis III sudah tampak perbedaan yang signifikan perubahan volume telapak kaki tikus. Perbedaan yang signifikan pada kelompok kontrol negatif menunjukkan keberhasilan dalam pembentukan edema. Pada jam ke-2, terdapat perbedaan bermakna pada semua kelompok perlakuan (kontrol positif, kontrol negatif, dosis I, dosis II dan dosis III), infeksi yang disebabkan oleh karagenan tampak memuncak pada jam ke-2 ini, sehingga tampak perbedaan yang bermakna bila dibandingkan dengan kaki normal. Pada jam ke-3 selisih antara rata-rata volume telapak kaki jam ke-3 dan kaki normal mulai berkurang. Hal ini menunjukkan peradangan yang mulai mereda. Grafik berikut ini merupakan grafik yang menggambarkan peningkatan volume telapak kaki tikus antara kaki normal dan setelah diberi injeksi karagenan.



Gambar 8. Volume Telapak Kaki Tikus Normal dan Sesudah Injeksi Karagenan.

Ket. *) Berbeda secara signifikansi setelah diuji secara statistik menggunakan paired sample t-test

Pada gambar 8, dapat dilihat peningkatan yang tinggi pada salah satu kelompok hewan uji. Pola peningkatan volume telapak kaki tikus terjadi pola yang sama pada tiap kelompok perlakuan.

Tabel 3 Rata-rata Persen Inhibisi Edema

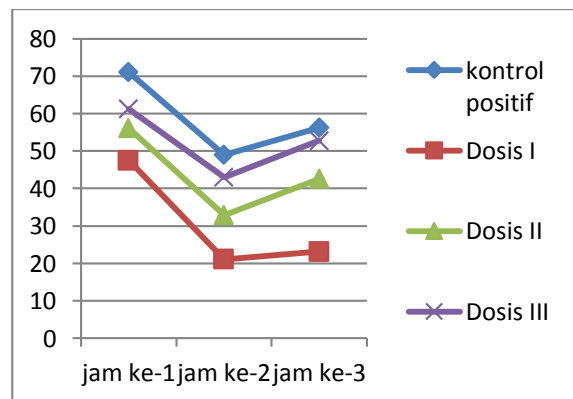
Kelompok	Jam ke-1	Jam ke-2	jam ke-3
Kontrol positif	71.11 %	49 %	56.26 %
Dosis I	47.48 %	21.07 %	23.16 %
Dosis II	56.12 %	32.88 %	42.59 %
Dosis III	61.27 %	43.36 %	52.74 %

Parameter selanjutnya yang diamati adalah persen inhibisi edema. Persen inhibisi edema pada penelitian ini merupakan nilai kerja obat antiinflamasi pada kontrol positif dan kelompok perlakuan metil-2-asetoksibenzoat. Volume edema kaki tikus kemudian diolah dan diperoleh persen beda volume edema yaitu selisih antara volume kaki tikus sebelum diinjeksi karagenan dan volume edema kaki pada jam ke-1, ke-2 dan ke-3. Persen beda volume edema ini digunakan untuk menghitung persen inhibisi edema yang merupakan

parameter untuk melihat daya aktifitas antiinflamasi tiap kelompok perlakuan. Tabel 3 merupakan tabel persen inhibisi edema rata-rata pada tiap kelompok percobaan.

Pada tabel 3 dapat dilihat kontrol positif memiliki nilai persen inhibisi edema tertinggi dari jam ke-1 hingga jam ke-3 secara berurutan yaitu sebesar 71.11%, 49% dan 56.26%. Kontrol positif menunjukkan daya antiinflamasi yang tertinggi dan lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan metil-2-asetoksibenzoat dengan berbagai variasi dosis. Meskipun demikian, metil-2-asetoksibenzoat memberikan efek antiinflamasi yang semakin tinggi bila dosis yang digunakan semakin besar. Pada tabel 4.3, tampak dosis III hampir mendekati kemampuan efek antiinflamasi kontrol positif yaitu secara berurutan dari jam ke-1 hingga jam ke-3 adalah 61.27%, 43.36% dan 52.74%. Dosis yang diberikan pada kelompok dosis III adalah sebesar 21 mg/125grBB. Dosis II diberikan dosis sebesar 14 mg/125grBB memiliki persen inhibisi edema dosis II sebesar 56.12%, 32.88% dan 42.59%. Dosis I merupakan dosis metil-2-asetoksibenzoat yang paling kecil yaitu sebesar 7 mg/125grBB. Persen Inhibisi Edema dalam bentuk grafik, dapat dilihat pada gambar 9.

Pada gambar 9, terlihat penurunan daya antiinflamasi pada jam ke-2. Hal ini disebabkan oleh infeksi karagenan yang memiliki titik puncak pada waktu tertentu dan secara berangsur mengalami penurunan bengkak.



Gambar 9 Persen Inhibisi Edema

Pada penelitian ini dengan konsentrasi karagenan 1% dan diberikan sebanyak 0.1 mL puncak infeksi peradangan yang disebabkan oleh karagenan terjadi pada jam ke-2 dan berangsur menurun setelah itu.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa metil 2-asetoksibenzoat dapat disintesis dari minyak gandapura melalui asetilasi, dengan persentase hasil sebesar 80,928%. Senyawa ini juga memiliki efek memiliki aktivitas antiinflamasi yang hampir mendekati daya inhibisi natrium diklofenak pada dosis 168 mg/KgBB

Daftar Pustaka

- Susilowati, Sri Sutji dan Handayani, Santi Nur. 2006. *Sintesis Dan Uji Aktivitas Analgetika-Antiinflamasi Senyawa N-(4t-Butilbenzoil)-P-Aminofenol*. Fmipa Unsoed : Purwokerto.
- Nagle, Hitner. 2005. *Pharmacology an introduction, fifth edition*. McGraw-hill : New York
- Wilmana, P. F., dan Gunawan, S. G. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Delgado, J. N. dan Remers, W. A. 1998. *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. Edisi ke-10. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher.
- Lesur, E. 1999. *Acetylsalicylic Acid Nitrates*. *United States Patent*. Patent No. 5,859,053.
- Boghossian, M. P., dan Koda, R. T. 1981. *Medical Use Of Esters Of Acetylsalicylic Acid to Treat Acne*. *United States Patent*. Patent No. 4,244,948.
- McMahon, G. P dkk. 1998. *Determinatiaon of Aspirin and Salicylic Acid in Transdermal Perfusates*. *Journal of Chromatography B*:

Biomedical Science and Applications
Volume 707, Issues 1-2.

- Mukhrizal. 2013. *Sintesis Metil 2-asetoksibenzoat dari Minyak Gandapura dan Uji Aktivitasnya sebagai Senyawa Analgesik*. Pontianak: Universitas Tanjungpura. (Skripsi).
- Candra, Andi. 2014. *Sintesis Metil 2-asetoksibenzoat dari Minyak Gandapura dan Uji Aktivitasnya sebagai Senyawa Antrombotik*. Pontianak: Universitas Tanjungpura. (Skripsi).
- Chatterjee, M. 2005. *Effect of Aloe vera on nitric oxide production by macrophages during inflammation*. *Indian Journal of Pharmacology*.
- Aruimozhi, D.K., A Veeranjanyulu., S.L Bodhankar, dan S.K Arora. 2004. *Pharmacological Investigation of Sapindus Trifoliatius in Various in Vitro and in Vivo Models of Inflammation*. *Indian J Phamacol*. Vol. 37, Issue 2. 96-102.
- Gerber, M. 2003. *Synthesis and Transdermal of Acetylsalicylic Acid and Derivatives*. Potchefstroom: Faculty of Health Science, School of Pharmacy (Pharmaceutical Chemistry). (Desertasi)
- Solomons, T. W. G., dan Fryhle, C. B. 2008. *Organic Chemistry*. Edisi ke-9. New York: John Wiley & Sons.